

Derivatives of the benzoyl and alpha hydroxybenzyl-phenyl osides family, method for their preparation and their therapeutic application.**Publication number:** EP0051023**Publication date:** 1982-05-05**Inventor:** PICART FRANCOIS**Applicant:** SORI SOC RECH IND (FR)**Classification:****- international:** **C07H15/203; C07H15/00;** (IPC1-7): C07H15/20;
A61K31/70**- european:** C07H15/203**Application number:** EP19810401654 19811021**Priority number(s):** FR19800023133 19801029**Also published as:**US4432973 (A1)
JP57102899 (A)
FR2492830 (A1)
ES8302019 (A)
EP0051023 (B1)

more >>

Cited documents:FR2141532
FR2375248**Report a data error here**

Abstract not available for EP0051023

Abstract of corresponding document: **US4432973**

The present invention relates to the benzoyl- and alpha -hydroxybenzyl-phenyl-oside derivatives of general formula: (I) [in which Z is CO or CHOH, X1, X2, X3, X4 and X5, which are identical or different, each represent an atom of hydrogen, an atom of halogen, an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms, an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms substituted by one or more atoms of halogen, an OH group, an alkoxy group with 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group with 1 to 4 carbon atoms, substituted by one or more atoms of halogen, a nitro group, a cyano group, a thiocyano group, an isothiocyano group, a NR'R'' group (where R' and R'', identical or different, each represent an atom of hydrogen or an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms) X1 being able, in addition, to represent an -NH-CS-O-CH3 group or an -O-C(CH3)2 CO2-R''' group (where R''' is an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms and, preferably, an isopropyl group); and R represents a radical ose (the hydroxyl and amine functions of the radical ose being able to be substituted by acyl, alkyl or sulfate groups)], and to their diastereoisomers. It also relates to the method for preparing these derivatives and to their application in therapeutics.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 81401654.9

(51) Int. Cl.³: **C 07 H 15/20**
A 61 K 31/70

(22) Date de dépôt: 21.10.81

(30) Priorité: 29.10.80 FR 8023133

(43) Date de publication de la demande:
 05.05.82 Bulletin 82/18

(84) Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: SOCIETE DE RECHERCHES
 INDUSTRIELLES S.O.R.I. Société anonyme dite:
 3 rue de Cîteaux
 F-75012 Paris(FR)

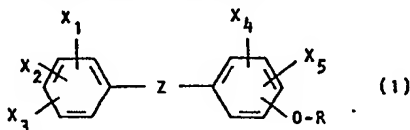
(72) Inventeur: Picart, François
 38 rue Devosge
 F-21000 Dijon(FR)

(74) Mandataire: Clisci, Serge et al,
 CABINET BEAU DE LOMENIE 55 rue d'Amsterdam
 F-75008 Paris(FR)

(54) Nouveaux composés appartenant à la famille des benzoyl- et alpha-hydroxybenzyl-phényl-osides, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(57) La présente invention concerne les dérivés benzoyl- et alpha-hydroxybenzyl-phényl-osides de formule générale

Elle concerne également le procédé de préparation de ces dérivés et leur application en thérapeutique.



[dans laquelle Z est CO ou CHO, X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe nitro, un groupe cyano, un groupe thiocycano, un groupe isothiocycano, un groupe $NR'R''$ (où R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4), X_1 pouvant en outre représenter un groupe $-NH-CS-O-CH_3$ ou un groupe $-O-C(CH_3)_2CO_2-R'''$ (où R''' est un groupe alkyle en C_1-C_4 et, de préférence, un groupe isopropyle); et R représente un radical ose (les fonctions hydroxyle et amine du radical ose pouvant être substituées par des groupes acyle, alkyle ou sulfate)], et leurs diastéréoisomères.

Nouveaux composés appartenant à la famille des benzoyl- et α -hydroxybenzyl-phényl-osides, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

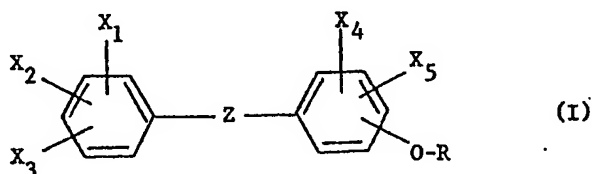
La présente invention concerne, en tant que produits industriels nouveaux, les dérivés de benzoyl-phényl-osides et d' α -hydroxybenzyl-phényl-osides de formule (I) ci-dessous. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique, notamment en tant qu'agents anti-ulcéreux, anti-agrégants plaquettaires, antithrombotiques et oxygénateurs cérébraux.

On sait que, dans le passé, on a proposé d'utiliser des phényl-glycosides comme agents doués de propriétés antivirales, voir à cet effet l'article de HITOSHI ARITA, Carbohydrate Research 62, 143-154 (1978).

On vient de trouver, de façon surprenante, que des composés structurellement différents, car présentant en particulier un groupe benzoyle ou α -hydroxybenzyle supplémentaire par rapport aux phényl-glycosides, sont particulièrement intéressants dans le traitement des ulcères et des maladies liées aux troubles circulatoires, et notamment dans le traitement de la sénescence cérébrale.

Les composés selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par
(i) les composés de formule générale

20



dans laquelle :

- Z représente $>CO$ ou $>CHOH$;
- X_2 , X_3 , X_4 et X_5 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène (notamment un groupe CF_3), un groupe OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe nitro, un groupe cyano, un groupe thiocyno, un groupe isothiocyno, un groupe $NR'R''$ (où R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4) ;

- X_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène (notamment un groupe CF_3), un groupe OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe nitro, un groupe cyano, un groupe thiocyno, un groupe isothiocyno, un groupe $NR'R''$ (où R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4), un groupe $-NH-CS-O-CH_3$ ou un groupe $-O-C(CH_3)_2CO_2-R'''$ (où R''' est un groupe alkyle en C_1-C_4 et, de préférence, un groupe isopropyle) ;
- R représente un radical ose éventuellement substitué ; et
- (ii) leurs diastéréoisomères quand Z est $CHOH$.

- L'invention comprend également les sels d'addition d'acide des composés de formule (I) lorsque au moins un des groupes X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 et R comporte un groupe basique.

Le groupe $-O-R$, compte tenu de la structure de la formule (I) donnée ci-dessus, peut être en position ortho, méta ou para par rapport au groupe Z .

- Le terme "ose" qui intervient dans la définition du radical R désigne ici toute unité élémentaire glucidique non hydrolysable de formule brute $(CH_2O)_n$. Selon l'invention chaque fonction hydroxyle du radical ose peut être acylée (notamment par $COCH_3$), alkylée (notamment par CH_3 ou $CH_2C_6H_5$) ou sulfatée (notamment par SO_3NH_4, SO_3Na ou SO_3K), et la fonction hydroxyle de l'atome de carbone en position 2 peut être remplacée par une fonction amine, elle-même susceptible d'être acylée (notamment par $COCH_3$), alkylée (notamment par CH_3 ou $CH_2C_6H_5$) ou sulfatée (notamment par SO_3NH_4, SO_3Na ou SO_3K).

- Par suite R représente notamment un radical glycosyle tel que β -D-glucosyle, β -D-xyloxy, β -D-galactosyle, β -D-glucosaminyle ou α -L-rhamnosyle, les fonctions hydroxyle et amine pouvant, le cas échéant, être substituées par des groupes acyle, alkyle ou sulfate.

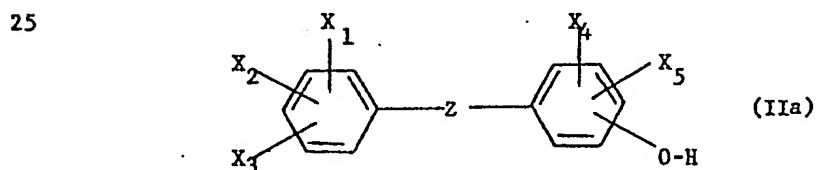
- De façon avantageuse, quand X_1 représente un groupe $-NH-CS-O-CH_3$ ou $-O-C(CH_3)_2CO_2-R'''$, un tel groupe est en position para par rapport au groupe Z et, dans ce cas, chacun des groupes X_2, X_3, X_4 et X_5 représente l'atome d'hydrogène.

Par atome d'halogène, on entend ici les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, les halogènes préférés étant le fluor, le chlore et le brome, parmi ceux-ci les halogènes les plus intéressants du point de vue thérapeutique sont le chlore et le brome.

Compte tenu des définitions données ci-dessus, l'invention englobe donc les dérivés carbonyle ($Z = CO$) du type benzoyl-phényl-oxide et les dérivés carbinols ($Z = CHOH$) du type α -hydroxy-benzyl-phényl-oxide.

Parmi les composés de formule (I) qui sont préférés selon l'invention, on peut notamment mentionner les dérivés osides où Z est CO ou $CHOH$; X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 , identiques ou différents, représentent chacun $H, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, OCH_3, NO_2, NH_2, N(CH_3)_2, NCS, X_1$ représentant également en position para, par rapport au groupe Z , un groupe $-OC(CH_3)_2CO_2-CH(CH_3)_2$ ou un groupe $-NH-CS-OCH_3$ quand $X_2 = X_3 = X_4 = X_5 = H$; et R représente un radical ose tel que β -D-glucosyle, β -D-xylosyle, β -D-galactosylé, α -L-rhamnosyle, β -D-glucosaminyle, l'atome d'hydrogène des groupes OH du radical oside pouvant être, le cas échéant, remplacé par un reste $COCH_3, CH_3, CH_2C_6H_5, SO_3NH_4, SO_3Na, SO_3K$, et la fonction amine du groupe oside pouvant être substituée par un groupe $COCH_3$.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon une méthode connue en soi selon un mécanisme réactionnel classique. On peut ainsi procéder à l'osidation d'un phényl-phénol de formule :



(où Z, X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont définis comme ci-dessus) selon

30 - la méthode de KOENIG-KNORR [décrite dans l'ouvrage "The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry" (2e édition, Academic Press, New York et Londres 1972) tome IA, pages 295-301] par condensation d'un phénol (IIa) avec un haloacylose en présence d'un catalyseur tel que le cyanure mercurique, $Ag_2O, AgCO_3, CdCO_3$ ou d'une

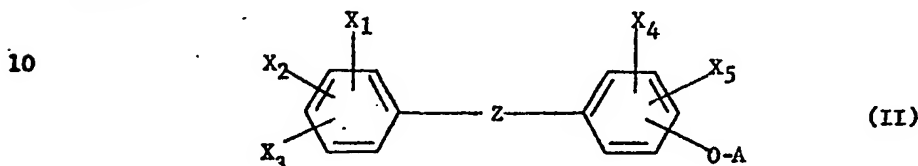
35 amine tertiaire telle que la collidine ;

- la méthode de HELFERICH (ibidem, pages 292-294) par condensation d'un acyloside avec un phénol (IIa) en présence d'un acide de Lewis ; ou

- la méthode dite à l'ortho-ester (ibidem, pages 300-304).

5 Le procédé préféré que l'on préconise est caractérisé en ce que :

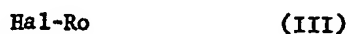
(i) on fait réagir un dérivé en phényl-phénol de formule :



(où Z, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont définis comme indiqué ci-dessus et A représente H ou, de préférence, Na, K) avec un dérivé ose choisi parmi
15 l'ensemble constitué par les halogénoacyloses et les acyloses dans un solvant inerte, à raison de 1 mole de (II) pour 1,1 à 1,2 mole de dérivé ose ;

(ii) et, si nécessaire, on procède à une réaction de désacétylation par chauffage à reflux dans un alcool inférieur en
20 C₁-C₄ (de préférence le méthanol) en présence d'un alcoolate métallique de préférence le méthylate de magnésium ou le méthylate de sodium.

Selon un mode préféré de mise en oeuvre du procédé que l'on préconise, on fait réagir au stade (i) 1 mole de dérivé de phényl-phénol (II) (où A est Na ou K) avec 1,1 à 1,2 mole d'un halogénoacylose
25 de formule :



(où Hal est un atome d'halogène F, Cl, Br, I, de préférence Cl ou Br pour avoir un rendement optimal, et Ro représente un reste ose où les fonctions OH et NH₂ sont protégées de préférence par un groupe acyle),
30 dans un solvant inerte choisi parmi les solvants polaires ou apolaires (notamment tels que les diméthylformamide, tétrahydrofuranne, dioxanne, méthanol, éthanol, acétonitrile, nitrométhane, diméthylsulfoxyde, et leurs mélanges entre eux ou avec les halogénoalcane, en particulier les mélanges DMF-CH₂Cl₂, DMF-CHCl₃, DMF-ClCH₂CH₂Cl). De façon avanta-
35 geuse, on utilisera comme solvant l'acétonitrile, la réaction de (II) avec (III) étant réalisée à une température comprise entre 0°C et la

température de reflux du milieu réactionnel (avantageusement entre 0°C et 25°C et notamment à la température ambiante) pendant 10 à 40 minutes (de façon avantageuse 10 à 20 minutes pour les composés "carbonyle" Z = CO, et 20 à 30 minutes pour les composés "carbinol" Z = CHOH). Le dérivé obtenu selon cette technique est soumis, le cas échéant, à une réaction de désacylation.

Quand A représente H on recommande d'utiliser un catalyseur tel que mentionné ci-dessus, notamment Ag₂O.

Outre ce procédé qui convient pour la synthèse des composés I du type "carbonyle" et du type "carbinol", on peut mettre en oeuvre un autre procédé pour l'obtention des composés du type "carbinol" par réduction du dérivé "carbonyle" correspondant. Cette réaction de réduction est mise en oeuvre en faisant réagir un composé de formule I où Z = CO avec un agent choisi parmi l'ensemble constitué par les hydrures métalliques complexes tels que LiAlH₄ et KBH₄, dans un solvant inerte tel que l'éther, le tétrahydrofurane et les alcools inférieurs notamment le méthanol et l'éthanol, à une température comprise entre 0°C et 50°C (de préférence entre 0°C et 25°C, notamment à la température ambiante).

Les composés de formule I où Z est CHOH peuvent être dédoublés en leurs 2 diastéréoisomères selon une méthode connue en soi, notamment par recristallisation fractionnée. De façon avantageuse, la résolution du mélange des diastéréoisomères peut être effectuée a) par dissolution dudit mélange dans CH₃OH-H₂O (1:1) v/v et recristallisation jusqu'à pouvoir rotatoire constant dans CH₃OH-H₂O (1:1) v/v, pour obtenir le dextrogyre, puis b) par reprise des filtrats de recristallisation dans CH₃OH-H₂O (1:2) v/v et recristallisation jusqu'à pouvoir rotatoire constant dans CH₃OH-H₂O (1:2) v/v pour obtenir le lévogyre.

Selon l'invention, on propose une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les produits de formule I, leurs diastéréoisomères et leurs sels non toxiques.

Les composés de formule (I) sont utiles en thérapeutique en tant qu'agents anti-ulcéreux, anti-agrégants plaquettaires, anti-thrombotiques ou oxygénateurs cérébraux. Les composés les plus inté-

ressants en thérapeutique sont les produits des exemples 1 (N° de code 163), 97 (N° de code 265), 98 (N° de code 390) et 99 (N° de code 391) qui sont particulièrement indiqués en tant qu'agents antithrombotiques veineux, le composé préféré étant le produit de l'exemple 97.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

PREPARATION I

10 Obtention du [4-(4-nitrobenzoyl)-phényl]-2,3,4-tri-(O-acétyl)- β -D-xylopyranoside (N° de code 236 ; exemple 41)

Dans un ballon de 500 ml, on met en suspension le phénate sec obtenu par action de 4,1 g de soude sur 25 g de 4'-para-nitrobenzoyl-phénol dans un mélange de 65 ml de DMF et 200 ml de dichloro-1,2-éthane.

On porte le mélange à reflux et on additionne rapidement 45 g de 2,3,4-tri-(O-acétyl)-1-bromo- α -D-xylopyranose. On chauffe ensuite 3 h à reflux. Après hydrolyse, on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique à la soude à 40 g/l. On évapore à sec et on obtient une huile jaune qui cristallise dans l'éther anhydre. On recristallise enfin dans le méthanol. On obtient ainsi 22 g de produit attendu.

$$F = 150^{\circ}\text{C}.$$

$$\alpha_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -33,3^{\circ} \text{ (c = 0,9 g/l ; ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl)}.$$

25 PREPARATION II

Obtention du [4-(4-nitrobenzoyl)-phényl]- β -D-xylopyranoside (N° de code 163 ; exemple 1)

20 g de produit acétylé obtenu selon la Préparation I sont dissous à chaud dans 300 ml de méthanol et 2 g de $\text{Mg}(\text{OCH}_3)_2$. Le mélange est porté à reflux pendant 2 h. On additionne ensuite 1 litre de méthanol et on réchauffe jusqu'à dissolution complète. On filtre la solution jaune obtenue. Après évaporation du solvant, on obtient le produit attendu avec un rendement de 90 %.

$$F = 200^{\circ}\text{C}.$$

$$\alpha_{\text{D}}^{20^{\circ}\text{C}} = -26,6^{\circ} \text{ (c = 0,6 g/l ; méthanol)}.$$

PREPARATION III

Obtention du [4-(4-nitrobenzoyl)-phényl]-2-(N-acétyl)-β-D-glucosaminide (N° de code 207 ; exemple 44)

Dans un ballon de 500 ml, on met en suspension le phénate sec, obtenu par action de 0,540 g de NaH sur 5 g de 4'-paranitrobenzoylphénol, dans un mélange de 25 ml de DMF et 25 ml de dichloréthane. On ajoute au milieu réactionnel 8,3 g d'acétochloroglucosamine et on agite 3 h à 40°C. Après hydrolyse, on extrait à l'acétate d'éthyle, lave à la soude à 40 g/l et enfin à l'eau.

Après évaporation du solvant, on obtient une huile qui précipite dans l'éther. Le dérivé acétylé obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. (Rendement = 59 % ; F = 238°C).

Ce dérivé acétylé est mis en suspension dans 150 ml de méthanol avec 0,150 g de méthylate de sodium. On agite le milieu réactionnel pendant 2 h à température ambiante puis on hydrolyse sur de la glace. Après filtration, lavage à l'eau et recristallisation dans le méthanol, on obtient 4,4 g (rendement = 80 %) du produit attendu.

F = 204°C.
 $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = + 12,5^\circ$ (c = 0,6 g/l, méthanol).

PREPARATION IV

Obtention du [3-(4-trifluorométhylbenzoyl)-phényl]-β-D-xylopyranoside (N° de code 428 ; exemple 53)

Dans un ballon de 250 ml, on additionne dans l'ordre : 9,4 g de 3-(paratriméthylbenzoyl)-phénol, 15 g d'acétobromoxylose, la quantité d'oxyde d'argent sec (fraîchement préparé par action de la soude à 40 g/l sur 14 g de nitrate d'argent) et 100 ml d'acétonitrile. On agite 10-20 min sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière.

Après filtration puis hydrolyse, on extrait à l'acétate d'éthyle, lave à la soude à 40 g/l puis à l'eau. Après évaporation du solvant, on recristallise dans le mélange méthanol-eau (1:1)v/v. On obtient ainsi 10 g (rendement = 55 %) du dérivé acétylé (F = 90°C) que l'on reprend dans 100 ml de méthanol avec 0,1 g de méthylate de sodium. On agite pendant 1 h puis passe sur résine Amberlite IR 120 H, filtre puis évapore le solvant. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 5 g (rendement = 65 %) du produit attendu.

F = 120°C.
 $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = - 38^\circ$ (c = 0,5 g/l ; méthanol).

PREPARATION V

Obtention de [4-(4-chlorobenzoyl)-phényl]-3,4,6-tri-(ammoniumsulfate)-2-N-acétyl-β-D-glucosaminide (N° de code 358 ; exemple 67)

- Sous atmosphère d'azote et à -10°C, on mélange 15 g de
- 5 [4-(parachlorobenzoyl)-phényl]-2-N-acétyl-β-D-glucosaminide, 29,6 ml de pyridine et 150 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte 12,3 ml de chlorure de sulfonyle. Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante (15-25°C) pendant 12 h, on amène la solution à pH 9 par addition de bicarbonate de sodium. Après extraction à l'acétate d'éthyle, on évapore la phase aqueuse à 35°C maximum. On reprend alors
- 10 par 400 ml d'eau et on filtre. Le filtrat est passé trois fois sur résine OC1031. On évapore ensuite les phases alcooliques. Le résidu est repris dans un mélange butanol-éthanol-eau-ammoniaque (40:12:10:1) v/v et la solution passée sur colonne d'alumine neutre. Après évapo-
- 15 ration du solvant, on obtient 16,5 g du produit attendu.

F = 200°C (avec décomposition).

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -2,1^\circ$ (c = 2,6 g/l ; eau).

PREPARATION VI

- 20 Obtention du [4-(4-nitro-α-hydroxybenzyl)-phényl]-β-D-xylopyranoside (N° de code : 265 ; exemple 97)

- On met en suspension 10 g (26,6 millimoles) de [4-(4-nitrobenzoyl)-phényl]-β-D-xylopyranoside (N° de code 163 ; exemple 1 ; cf. Préparation II) dans 200 ml de méthanol puis on ajoute 1,56 g (26,6 millimoles) de KBH_4 . Le milieu réactionnel ainsi obtenu est
- 25 agité pendant 2 h à la température ambiante (15-25°C). - Le déroulement de la réaction de réduction est contrôlé par CCM [solvant : toluène - méthanol (3:1) v/v] -. Après évaporation sous vide du méthanol, on reprend à l'acétate d'éthyle puis lave à l'eau (3 x 50 ml). On sèche sur sulfate de magnésium puis après évaporation du solvant on recris-
- 30 tallise dans le mélange méthanol - eau (3:7) v/v. On obtient 6,5 g (rendement = 65 %) de produit attendu.

F = 142°C

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -17^\circ$ (c = 0,5 g/l ; méthanol).

PREPARATION VII

Obtention du [4-(4-nitro- α -hydroxybenzyl)-phényl]-2,3,4-tri-(O-acétyl)-
 β -D-xylopyranoside (exemple 96)

- Dans un ballon protégé de la lumière et muni d'un tube
 5 à CaCl_2 on met 2,45 g de 4-(4-nitro- α -hydroxy-benzyl)-phénol, 3,4 g
 d'acétobromoxylose, 2,4 g d'oxyde d'argent fraîchement préparés et
 200 ml d'acétonitrile. On agite 1/2 heure à température ambiante, puis
 on filtre sur verre fritté. Après hydrolyse du filtrat, on extrait à
 1'acétate d'éthyle puis lave à l'eau. On sèche la phase organique,
 10 filtre puis évapore le solvant. On obtient une huile qui est purifiée
 sur colonne de silice [éluant : toluène - acétate d'éthyle (4:1) v/v].
 On obtient ainsi 2 g (rendement = 40 %) de produit attendu.

$$F = 80^\circ\text{C}.$$

$$\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -25^\circ \quad (c = 0,5 \text{ g/l ; méthanol}).$$

15 PREPARATION VIII

- En désacylant le produit qui a été obtenu selon la
 Préparation VII, par chauffage au reflux dans CH_3OH en présence de
 méthylate de magnésium, on obtient le [4-(4-nitro- α -hydroxy-benzyl-
 phényl]- β -D-xylopyranoside (qui fait l'objet de la Préparation VI ci-
 20 dessus).

PREPARATION IX

Séparation des diastéréoisomères dextrogyre (N° de code
 390 ; exemple 98) et lévogyre (N° de code 391 ; exemple 99) de
 [4-(4-nitro- α -hydroxybenzyl)-phényl]- β -D-xylopyranoside.

- 25 On dissout 40 g du produit de l'exemple 97 (N° de
 code 265) dans 400 ml du mélange méthanol - eau (1:1) v/v et on recrিস-
 tallise jusqu'à pouvoir rotatoire constant. On obtient 16 g du diasté-
 réoisomère dextrogyre.

$$F = 162^\circ\text{C}.$$

- 30 $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +21^\circ \quad (c = 0,48 \text{ g/l ; méthanol}).$

Les filtrats des recristallisations précédentes sont
 repris dans 300 ml du mélange méthanol - eau (1:2) v/v et on recrিস-
 tallise jusqu'à pouvoir rotatoire constant. On obtient 15 g du diasté-
 réoisomère lévogyre.

- 35 $F = 158^\circ\text{C}.$

$$\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -50^\circ \quad (c = 0,48 \text{ g/l ; méthanol}).$$

PREPARATION XObtention du [2-(4-nitrobenzoyl)-phényl]-2,3,4-tri-(O-acétyl)-β-D-xylopyranoside (exemple 141)

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 120 mg de NaH
 5 et 10 cm³ de DMSO. Après 15 minutes on ajoute 2×10^{-3} mole (486 mg) de 2'-paranitrobenzylphénol puis 4×10^{-3} mole (1,3 g) d'acétobromoxyllose et 5 ml de DMSO. On agite pendant 1 heure à la température ambiante (15 - 20°C). On extrait à l'éther et lave à l'eau la phase étherée. Après évaporation de l'éther on obtient 1,57 g de produit
 10 attendu brut que l'on chromatographie sur colonne de silice [éluant : toluène - acétate d'éthyle (4:1) v/v] pour recueillir 400 mg (rendement = 40 %) de produit pur attendu.

F = 142°C.

PREPARATION XI

15 Obtention du [2-(4-nitrobenzoyl)-phényl]-β-D-xylopyranoside (Exemple 57)

Selon le mode opératoire décrit dans la Préparation II ci-dessus, et à partir de 50 mg de [2-(4-nitrobenzoyl)-phényl]-2,3,4-tri-(O-acétyl)-β-D-xylopyranoside obtenu selon la Préparation X, on
 20 obtient le produit attendu avec un rendement de 90 %.

F = 164°C.

De façon non limitative, on a consigné dans le Tableau I ci-après (où la position des substituants a été donnée arbitrairement, la numérotation des sommets des noyaux phényle étant effectuée à
 25 partir du groupe Z central) un certain nombre de composés de formule (I) selon l'invention. Dans le Tableau II ci-après, on a également consigné les propriétés physiques d'une partie de ces composés, à savoir le point de fusion (F) et le pouvoir rotatoire ($\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$), pour ce dernier ont été précisées la nature du solvant et la concentration
 30 (en g/l).

On a résumé dans les Tableaux III à VII ci-après les résultats des essais (toxicité, activités anti-ulcéreuse, anti-agrégante plaquettaire, antithrombotique veineuse et anti-hypoxique) entrepris sur un certain nombre de produits selon l'invention. Les
 35 protocoles opératoires qui ont été utilisés sont les suivants.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été étudiée chez la souris par voie I.P. Elle est exprimée sous forme de DL-50 (dose létale entraînant la mort de la moitié des animaux) ou de DL-0 (dose maximale non létale).

5 Les résultats sont donnés dans le Tableau III.

Agrégation spontanée

La technique utilisée est celle de SANDERS décrite dans Laboratory Animal Science 27 (n° 5), pages 757-761 (1977).

Après administration à 100 mg/kg I.P. (sauf précision contraire donnée dans le Tableau V ci-après) du produit à tester à des rats mâles anciens reproducteurs, on effectue deux prélèvements sanguins, l'un sur citrate de sodium et l'autre sur citrate de sodium formolé à l'instant $t = 5$ h.

Après centrifugation des prélèvements, une numération plaquettaire est réalisée sur le suxnageant. L'index d'agrégation spontanée selon WU et HOOK Stroke 6, 521-524 (1975) est exprimé par la relation.

$$I = \frac{\text{Nombre de plaquettes après fixation au formol}}{\text{Nombre de plaquettes circulantes}}$$

20 Les résultats relatifs au pourcentage de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire sont consignés dans le Tableau V.

Thrombose veineuse

La technique utilisée est voisine de celle décrite par PETERSON-ZUCKER dans Thrombo.Diath. Haemorrh. 23, 1, (1970).

25 On crée un thrombus occlusif au niveau de la veine cave inférieure de rat par action combinée d'une altération endothéliale et d'une stase veineuse pendant 15 min et 4 à 5 h après administration du produit à tester (100 mg/kg I.P.). Les résultats sont consignés dans le Tableau VI ci-après.

Ulcère à l'aspirine

L'expérimentation est réalisée sur des rats mâles WISTAR de 180 à 200 g. Les produits à tester sont administrés à 100 mg/kg I.P. (sauf indication contraire donnée dans le Tableau IV).

35 A $t = 0$, les rats sont mis à jeun et on pratique une première administration du produit à tester.

A t = 18 heures, on administre per os 2 ml d'une suspension ulcérigène à 192 mg d'aspirine/kg puis on pratique une deuxième administration du produit à tester.

A t = 22 heures, les animaux sont sacrifiés et on cote
5 les ulcères :

- . petits ulcères punctiformes : note 1
- . ulcères plus étendus : note 3
- . ulcères très étendus ou très profonds : note 9.

Cette cotation est normalisée par rapport à un lot témoin
10 et à la cimétidine (un produit de référence) à laquelle l'index 1 a été attribué.

Hypoxie

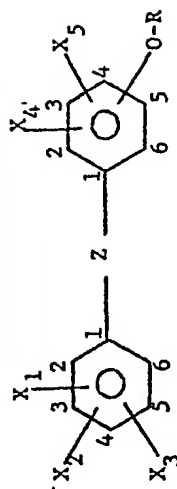
L'expérimentation est réalisée sur des lots de 20 souris SWISS mâles pesant de 20 à 30 g. On administre aux souris chaque
15 produit à tester par voie intrapéritonéale à une dose correspondant au 1/10e de la DL-50 ou à une dose de 100 mg/kg quand la DL-0 est supérieure ou égale à 800 mg/kg. Les souris sont placées dans une atmosphère azote-oxygène (95:5) v/v. On mesure ensuite le temps de survie des souris jusqu'à 15 minutes maximum.

20 Les résultats consignés dans le Tableau VII sont exprimés en pourcentage de survie par rapport à un lot témoin non traité et un lot traité par un produit de référence anti-hypoxique [spécialité connue sous le nom de marque de "DUXIL" et qui est constituée par un mélange d'Almitrine bis-méthanésulfonate et de Raubasine dans le
25 rapport pondéral 3:1], le produit de référence anti-hypoxique étant administré à la dose de 18 mg/kg I.P.

Les résultats concernant l'activité anti-ulcéreuse des produits de formule I sont consignés dans le Tableau IV ci-après.

Les produits de formule (I) peuvent être administrés
30 notamment par voie orale, sous forme de gélules ou de comprimés dragéifiés ou non renfermant chacun 0,05 à 1 g d'au moins un composé de formule (I) en tant que principe actif, et de préférence 0,1 à 0,5 g, d'une part, et par voie injectable, sous forme de solutions renfermant de 0,05 à 0,3 g de principe actif dans 2 à 10 cm³ d'eau
35 distillée, d'autre part. Ces formes galéniques pourront être administrées à raison de 1 à 3 prises par jour.

TABLEAU I



Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
1	163	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
2	459	CO	3-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
3	171	CO	4-Cl	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
4	433	CO	4-Br	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
5	456	CO	2-Cl	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
6	511	CO	2-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
7	554	CO	2-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
8	193	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
9	466	CO	3-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
10	676	CO	4-N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
11	227	CO	4-CF ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
12	229	CO	4-CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
13	465	CO	3-CF ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
14	435	CO	2-CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl

TABLEAU I (suite 1)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
15	-	CO	2-OCH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
16	476	CO	3-OCH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
17	486	CO	4-OCH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
18	262	CO	H	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
19	228	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Glu
20	264	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Gal
21	243	CO	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
22	560	CO	4-Cl	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
23	487	CO	4-NO ₂	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
24	-	CO	4-NH ₂	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
25	241	CO	H	H	H	3-NO ₂	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
26	242	CO	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Glu-NHAc
27	357	CO	4-OH	2-CH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Glu
28	572	CO	4-Cl	H	H	3-CH ₃	H	para	β-D-Xyl
29	457	CO	4-NO ₂	H	H	3-CH ₃	H	para	β-D-Xyl
30	-	CO	4-NH ₂	H	H	3-CH ₃	H	para	β-D-Xyl
31	431	CO	2-Cl	4-Cl	H	H	H	para	β-D-Xyl
32	462	CO	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	para	β-D-Xyl

TABLEAU I (suite 2)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	position -O-R	R
33	510	CO	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	para	β-D-Xyl
34	652	CO	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
35	-	CO	4-NO ₂	2-CH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
36	-	CO	4-NH ₂	2-CH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
37	397	CO	2-CH ₃	6-CH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Glu-NHAc
38	-	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
39	-	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Glu
40	-	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Gal
41	236	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
42	260	CO	4-NCS	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
43	172	CO	4-Cl	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
44	207	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
45	430	CO	H	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
46	650	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
47	-	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
48	427	CO	4-Cl	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
49	432	CO	4-CH ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
50	-	CO	4-CH ₃	H	H	4-CH ₃	H	méta	β-D-Xyl
51	-	CO	3-CF ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
52	434	CO	2-CH ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl

TABLEAU I (suite 3)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	position -O-R	R
53	428	CO	4-CF ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
54	429	CO	4-OCH ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
55	-	CO	H	H	H	H	H	ortho	β-D-Xyl
56	-	CO	4-Cl	H	H	H	H	ortho	β-D-Xyl
57	-	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	ortho	β-D-Xyl
58	-	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	ortho	β-D-Xyl
59	-	CO	2-CH ₃	H	H	5-Cl	H	ortho	β-D-Xyl
60	677	CO	2-CH ₃	H	H	5-CH ₃	H	ortho	β-D-Xyl
61	-	CO	4-NO ₂	H	H	5-CH ₃	H	ortho	β-D-Xyl
62	-	CO	4-NH ₂	H	H	5-CH ₃	H	ortho	β-D-Xyl
63	-	CO	4-NO ₂	H	H	5-Cl	H	ortho	β-D-Xyl
64	-	CO	4-NH ₂	H	H	5-Cl	H	ortho	β-D-Xyl
65	222	CO	4-NHC-OCH ₃ S	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
66	289	CO	CH ₃ 4-OC-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂ CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
67	358	CO	4-Cl	H	H	H	H	para	(SO ₃ NH ₄) ₃ -β-D-Glu-NHAc
68	416	CO	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	(SO ₃ NH ₄) ₃ -β-D-Glu-NHAc

TABLEAU I (suite 4)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
69	488	CO	2-CH ₃	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
70	490	CO	2-Cl	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
71	497	CO	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	méta	β-D-Xyl
72	498	CO	3-NO ₂	H	H	H	H	para	(OSO ₃ Na) ₃ -β-D-Xyl, 3 H ₂ O
73	499	CO	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
74	500	CO	2-Cl	4-Cl	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
75	501	CO	4-Br	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
76	502	CO	4-CH ₃	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
77	503	CO	4-NH ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
78	518	CO	2-NO ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
79	519	CO	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
80	520	CO	3-NO ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
81	521	CO	4-OCH ₃	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
82	522	CO	4-Cl	H	H	H	H	méta	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
83	523	CO	H	H	H	H	H	méta	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
84	525	CO	3-OCH ₃	4-OH	5-OCH ₃	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
85	477	CO	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	H	para	β-D-Xyl

TABLEAU I (suite 5)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
86	512	CHOH	2-Cl	4-Cl	H	H	H	para	β -D-Xyl
87	513	CHOH	3-NO ₂	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
88	514	CHOH	2-Cl	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
89	515	CHOH	2-CH ₃	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
90	516	CHOH	4-CH ₃	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
91	517	CHOH	4-Cl	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
92	526	CHOH	H	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
93	527	CHOH	3-CF ₃	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
94	528	CHOH	4-Cl	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
95	529	CHOH	4-Br	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
96	559	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
97 (a)	265	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ - β -D-Xyl
98 (b)	390	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
99 (c)	391	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β -D-Xyl
100	411	CHOH	4-Cl	H	H	H	H	para	β -D-Glu-NHAc

Notes :

(a) : mélange des deux diastéréoisomères

(b) : diastéréoisomère dextrogyre

(c) : diastéréoisomère lévogyre

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
101	555	CHOH	2-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
102	551	CO	2-Cl	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Xyl
103	550	CO	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
104	549	CO	4-NO ₂	H	H	3-CH ₃	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
105	558	CHOH	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	H	para	β-D-Xyl
106 (d)	557	CHOH	4-CH ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
107 (d)	556	CHOH	4-CH ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
108	541	CO	3-CF ₃	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-D-Xyl
109	561	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ -β-DGluNHac
110	562	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₄ -β-DGlu
111	563	CO	4-CH ₃	H	H	H	H	para	βDGLu NHAc

Note
(d) Les exemples 106 et 107 sont des diastéréoisomères (voir pouvoirs rotatoires dans Tableau II)

Note

(d) Les exemples 106 et 107 sont des diastéréoisomères (voir pouvoirs rotatoires dans Tableau II)

TABLEAU I (suite 7)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
112	564	CO	4-CH ₃	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ βD-Glu NHAc
113	565	CO	2-Cl	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	(OAc) ₃ βD Xyl
114	566	CO	4-Cl	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	(OAc) ₃ βD Xyl
115	662	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Gal
116	568	CO	4-N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	para	(OAc) ₃ βD Xyl
117	570	CHOH	H	H	H	H	H	méta	β-D Xyl
118	573	CO	4-CF ₃	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
119	574	CO	4-NO ₂	H	H	3-CH ₃	5-CH ₃	para	β-D-Glu-NHAc
120	575	CO	2-Cl	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
121	576	CO	2-CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
122	583	CO	2-CH ₃	H	H	3-CH ₃	H	para	β-D-Glu-NHAc
123	589	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Glu-NHAc
124	590	CO	4-Cl	H	H	H	H	para	β-D-Glu
125	591	CO	2-OH	H	H	H	H	para	β-D-Xyl
126	602	CO	H	H	H	H	H	para	β-D-Glu

TABLEAU I (suite 8)

Exemple	N° de code	Z	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Position -O-R	R
127	605	CO	4-CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Glu
128	618	CHOH	4-CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Glu NHAc
129	619	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	para	β-D-Glu
130	620	CO	N	H	H	H	H	para	β-D-Glu NHAc
131	621	CHOH	4Cl	H	H	H	H	para	β-D-Glu
132	680	CO	3-CF ₃	H	H	H	H	méta	β-D-Xyl
133	651	CHOH	4CH ₃	H	H	H	H	para	β-D-Glu
134	653	CHOH	H	H	H	H	H	para	β-D-Glu
135	679	CO	4-CH ₃	H	H	4-CH ₃	H	méta	β-D-Xyl
136	678	CHOH	4-NO ₂	H	H	H	H	ortho	β-D-Xyl
137	-	CO	4-Cl	H	H	H	H	para	β-D-Gal
138	-	CHOH	4-NH ₂	H	H	H	H	para	β-D-Gal
139	-	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	para	α-L-Rham
140	-	CO	H	H	H	2-CH ₃	H	para	β-D-Xyl
141	-	CO	4-NO ₂	H	H	H	H	ortho	(OAc) ₃ -β-D-Xyl

TABLEAU II
CARACTERISTIQUES PHYSIQUES

Exemple	N° de code	Point de fusion (°C)	POUVOIR ROTATOIRE		
			$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$	Concentration	Solvant
1	163	200	- 26,6	0,6	MeOH
2	459	135	- 30	0,15	MeOH
3	171	174	- 27,04	1,054	MeOH
4	433	182	- 23,8	0,84	MeOH
5	456	90	- 21	0,7	MeOH
6	511	130	- 23	0,5	MeOH
8	193	200	- 26,5	0,49	MeOH
9	466	150	- 26	0,3	MeOH
10	676	205	- 47	0,5	MeOH
11	227	160	- 25,4	0,61	MeOH
12	229	162	- 26,7	0,6	MeOH
13	465	100	- 26	0,35	MeOH
14	435	125	- 21	0,5	MeOH
15	-	126	- 6,8	0,5	MeOH
16	476	154	- 30	0,5	MeOH
17	486	180	- 26	0,5	MeOH
18	262	140	- 20	0,7	AcOEt
19	228	196	- 54,2	0,6	MeOH
20	264	220	- 39,34	0,61	Pyridine

TABLEAU II (suite 1)

Exemple	N° de code	Point de fusion (°C)	POUVOIR ROTATOIRE		
			$\alpha_D^{20^\circ C}$	Concentration	Solvant
21	243	132	+ 17,25	0,58	MeOH
22	560	188	+ 32	0,5	MeOH
23	487	185	+ 13	0,25	MeOH
25	241	100	- 83,3	0,63	MeOH
26	242	> 265	- 9,4	0,6	Pyridine
27	357	222	- 12,8	0,7	Pyridine
29	457	200	- 27	0,2	MeOH
31	431	172	- 21,5	0,72	MeOH
32	462	130	- 24	0,5	MeOH
33	510	170	- 22	0,5	MeOH
37	397	220	+ 17	0,2	MeOH
41	236	150	- 33,3	0,9	ClCH ₂ CH ₂ Cl
42	260	143	-	-	-
43	172	240	- 8,8	0,91	Pyridine
44	207	206	+ 12,5	0,6	MeOH
45	430	140	- 30	0,5	MeOH
46	650	108	- 29,6	0,5	MeOH
48	427	80	- 25,5	0,7	MeOH

TABLEAU II (suite 2)

Exemple	N° de code	Point de fusion (°C)	POUVOIR ROTATOIRE		solvant
			$\alpha_D^{20^\circ C}$	concentration	
49	432	154	- 28,6	0,77	MeOH
52	434	168	- 32,5	0,8	MeOH
53	428	120	- 38	0,5	MeOH
54	429	140	- 27	0,7	MeOH
56	-	129,5	-	-	-
57	-	164	-	-	-
60	677	187	- 68	0,6	acétone
66	289	144	- 22,13	0,61	MeOH
67	358	200 (avec décomposition)	- 2,1	2,6	H ₂ O
68	416	> 265	+ 11	1	H ₂ O
69	488	115	- 22	0,52	MeOH
70	490	165	- 24	0,5	MeOH
71	497	220	- 33	0,5	MeOH
72	498	-	- 40	0,2	MeOH
73	499	153	- 45	0,5	MeOH
74	500	140	- 20	0,5	MeOH
75	501	150	- 12	0,5	MeOH
76	502	138	- 22	0,5	MeOH
77	503	170	- 17	0,5	MeOH
78	518	145	- 25	0,5	MeOH

TABLEAU II (Suite 3)

Exemple	N° de code	Point de fusion (°C)	$\alpha_D^{20^\circ C}$	POUVOIR ROTATOIRE	
				concentration	solvant
79	519	114	- 16	0,5	MeOH
80	520	145	- 26	0,5	MeOH
81	521	144	- 21	0,5	MeOH
82	522	126	- 26	0,5	MeOH
83	523	148	- 28	0,5	MeOH
84	525	162	- 48	0,5	MeOH
85	477	135	- 25	0,5	MeOH
86	512	152	- 16,7	0,54	MeOH
87	513	125	- 15	0,5	MeOH
88	514	210	- 23	0,5	MeOH
89	515	210	- 26	0,5	MeOH
90	516	206	- 24	0,5	MeOH
91	517	185	- 16	0,5	MeOH
92	526	190	- 26	0,5	MeOH
93	527	168	- 20	0,5	MeOH
94	528	84	- 37	0,5	MeOH
95	529	190	- 23	0,5	MeOH
96	559	80	- 25	0,5	MeOH
97	265	142	- 17	0,5	MeOH
98	390	162	+ 21	0,48	MeOH
99	391	158	- 50	0,48	MeOH
100	411	218	+ 13	0,5	MeOH

TABLEAU II (Suite 4)

EXEMPLE	N° DE CODE	POINT DE FUSION (°C)	POUVOIR ROTATOIRE		
			$\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$	CONCENTRATION	SOLVANT
101	555	198	- 45	0,5	MeOH
102	551	190	+ 13	0,5	MeOH
103	550	102	- 33	0,5	MeOH
104	549	164	- 46	0,5	CHCl ₃
105	558	110	- 9,5	0,42	MeOH
106	557	50	- 24	0,41	MeOH
107	556	50	- 11	0,45	MeOH
108	541	140	- 27	0,5	MeOH
109	561	240	- 64	0,50	CHCl ₃
110	562	218	-	-	-
111	563	212	+ 25	0,20	EtOH
112	564	220	- 12,7	0,55	CHCl ₃
113	565	130	- 8	0,50	CHCl ₃
114	506	150	+ 40	0,50	CHCl ₃
115	662	172	-	-	-
116	568	152	-	-	-
117	570	180	- 2,3	0,44	MeOH
118	573	238	+ 20	0,40	MeOH
119	574	268	-	-	-

TABLEAU II (Suite 5)

EXEMPLE	N° DE CODE	POINT DE FUSION (°C)	POUVOIR ROTATOIRE		
			20°C α_D	CONCENTRATION	SOLVANT
120	575	226	+ 20	0,40	MeOH
121	576	230	+ 22	0,50	MeOH
122	583	238	+ 4	0,50	MeOH
123	589	215	+ 20	0,50	MeOH
124	590	152	-	-	-
125	591	180	- 60	0,40	MeOH
126	602	163	- 54	0,5	MeOH
127	605	110	- 55	0,48	MeOH
128	618	210	+ 72	0,2	EtOH-H ₂ O (4:1)v/v
129	619	140	- 66	0,5	MeOH
130	620	250	+ 20	0,5	MeOH
131	621	130	- 64	0,5	MeOH
132		135	- 66	0,5	MeOH
133	651	84	- 26,4	0,72	MeOH
134	653	90	- 43,8	0,48	MeOH
135	679	125	- 66	0,6	MeOH
136	678	207	-	-	-
137	-	202	-	-	-
138	-	Décomposition à 60°C	-	-	-
139	-	94	-	-	-
140	-	110	- 61	0,3	MeOH
141	-	142	-	-	-

TABLEAU III
Toxicité aigüe chez la souris par voie I.P.

Exemple	N° de code	DL-0 ; DL-50 mg/kg IP
1	163	DL-0 > 800
2	459	DL-0 > 800
3	171	DL-0 > 800
4	433	DL-0 > 800
5	456	DL-0 > 800
6	511	DL-50 = 600
7	554	DL-0 > 800
8	193	DL-0 > 800
11	227	DL-0 > 800
12	229	DL-0 > 800
13	465	DL-50 = 170
14	435	DL-50 = 740
16	476	DL-0 > 800
17	486	DL-50 = 1600
18	262	DL-50 > 1000
19	228	DL-0 > 800
20	264	DL-0 > 800
21	243	DL-50 = 600
22	560	DL-50 = 500
23	487	DL-50 = 750
25	241	DL-50 = 330
26	242	DL-50 = 700
27	357	DL-0 > 800
28	572	DL-0 > 800
29	457	DL-0 > 800
31	431	DL-0 > 800
32	462	DL-0 > 800
33	510	DL-0 > 800
37	397	DL-50 = 600

TABLEAU III (suite 1)

Exemple	N° de code	DL-0 ; DL-50 mg/kg IP
41	236	DL-0 > 800
42	260	DL-0 > 800
43	172	DL-0 > 800
44	207	DL-0 > 800
45	430	DL-0 > 800
48	427	DL-50 = 220
49	432	DL-0 > 800
52	434	DL-0 > 800
53	428	DL-50 = 550
54	429	DL-0 > 800
65	222	DL-0 > 800
67	358	DL-0 > 800
68	416	DL-0 > 800
69	488	DL-50 = 900
70	490	DL-0 > 800
71	497	DL-0 > 800
72	498	DL-50 = 650
73	499	DL-0 > 800
74	500	DL-0 > 800
75	501	DL-0 > 800
76	502	DL-0 > 800
77	503	DL-0 > 800
78	518	DL-0 > 800
79	519	DL-0 > 800
80	520	DL-0 > 800
81	521	DL-0 > 800
82	522	DL-0 > 800
83	523	DL-0 > 800
84	525	DL-0 > 800
85	477	DL-50 = 550
86	512	DL-50 = 350
87	513	DL-50 = 600

TABLEAU III (Suite 2)

Exemple	N° de code	DL-0 ; DL-50 mg/kg IP
88	514	DL-0 > 800
89	515	DL-0 > 800
90	516	DL-0 > 800
91	517	DL-0 > 800
92	526	DL-50 = 1400
93	527	DL-0 > 800
94	528	DL-50 = 330
95	529	DL-0 > 800
97	265	DL-50 > 1000
100	411	DL-0 > 800
101	555	DL-0 > 800
102	551	DL-0 > 800
103	550	DL-0 > 800
104	549	DL-0 > 800
105	558	DL-50 = 450
106	557	DL-50 = 500
107	556	DL-50 = 550
108	541	DL-0 > 800
109	561	DL-0 > 800
110	562	DL-0 > 800
111	563	DL-50 = 750
112	564	DL-0 > 800
113	565	DL-50 = 630
114	566	DL-0 > 800
116	568	DL-0 > 800
117	570	DL-50 = 1000
118	573	DL-0 > 800
119	574	DL-0 > 800
120	575	DL-0 > 800
121	576	DL-0 > 800
122	583	DL-0 > 800

TABLEAU III (suite 3)

Exemple	N° de code	DL-0 ; DL-50 mg/kg IP
123	589	DL-0 > 800
124	590	DL-0 > 800
125	591	DL-50 = 1700
126	602	DL-0 > 800
127	605	DL-50 = 700
128	618	DL-0 > 800
129	619	DL-0 > 800
130	620	DL-0 > 800
131	621	DL-50 = 730

TABLEAU IV
Activité antiulcéreuse

Exemple	N° de code	Index Ulcère
1	163	0,56
2	459	0,84
4	433	1,04
6	511	0,45
8	193	0,25
11	227	0 (200 mg/kg P.O.)
12	229	0,26
13	465	0,46
16	476	0,73
17	486	0,69
19	228	0,74
20	264	0,62
21	243	0,16
22	560	1,46
23	487	0,52
25	241	0,54
26	242	0,60
27	357	0,42
31	431	1,04
32	462	0,54
33	510	0,46
37	397	1,02
41	236	0,40
43	172	0,52
44	207	0,385
45	430	1,11
48	427	0,75
49	432	1,21
53	428	0,64
54	429	0,57
67	358	0,81

TABLEAU IV (Suite 1)

Exemple	N° de code	Index Ulcère
69	488	0,78
70	490	0,56
71	497	0,98
72	498	0,47
73	499	0,52
74	500	0,91
75	501	0,32
76	502	0,38
80	520	1,00
81	521	0,64
86	512	0,50
87	513	0,35
88	514	0,39
89	515	0,88
90	516	0,57
91	517	0,72
95	529	0,52
97	265	0,52
100	411	0,35

TABLEAU IV (suite 2)

Exemple	N° de code	Index Ulcère
101	555	0,56
102	551	0,49
103	550	0,65
104	549	0,84
108	541	0,30
109	561	0,65
110	562	0,71
111	563	0,42
112	564	0,68
116	568	0,44
117	570	0,59
118	573	0,53
119	574	0,47
121	576	0,39
122	583	0,91

TABLEAU V
 Activité antiagrégante des plaquettes sanguines

Exemple	N° de code	Inhibition d'agrégation plaquettaire (a)
1	163	++
8	193	++
12	229	+
14	435	++ (75 mg/kg IP)
21	243	++
54	429	++
67	358	+
79	519	++
94	529	+ (33 mg/kg IP)
97	265	++
102	551	++
104	549	++
105	558	+ (45 mg/kg IP)
113	565	++ (63 mg/kg IP)
114	566	+
118	573	+

Note

(a) le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire correspond à la notation suivante

+ inhibition de 25 à 39 %

++ inhibition supérieure ou égale à 40 %

TABLEAU VI
Activité antithrombotique veineuse

Exemple	N° de code	Diminution thrombus veineux (a)
2	459	+
3	171	+
4	433	+
5	456	++
6	511	+
7	554	++
8	193	++
14	435	++
17	486	+
18	262	+
23	487	+
29	457	+
45	430	+
54	429	+
67	358	+
69	488	+
70	490	+
71	497	+
75	501	+
76	502	+
77	503	+
81	521	+
85	477	++
86	512	+
87	513	++

TABLEAU VI (suite I)

Exemple	N° de code	Diminution du thrombus veineux (a)
88	514	++
89	515	++
91	517	+
92	526	+
97	265	++
98	390	++
99	391	+
101	555	++
102	551	+
106	557	++ (50 mg/kg IP)
108	541	+
119	574	++
123	589	+
125	591	+
130	620	+
131	621	+

Note

(a) notation :

+ inhibition de 30 à 49 %

++ inhibition supérieure ou égale à 50 %

TABLEAU VII

Activité anti-hypoxique

Exemple	N° de code	Survie (a)
1	163	+++
3	171	+++
8	193	+++
11	227	++
12	229	++
13	465	++
16	476	+
19	228	++
26	242	+
28	572	++
41	236	+++
43	172	+++
44	207	+++
76	502	++
83	523	++
85	477	+
91	517	+++
94	528	+
<p>Note (a) le pourcentage de survie à l'agression hypoxique est donné selon la notation :</p> <p>+ de 30 à 49 %</p> <p>++ de 50 à 79 %</p> <p>+++ supérieur ou égal à 80 %</p>		

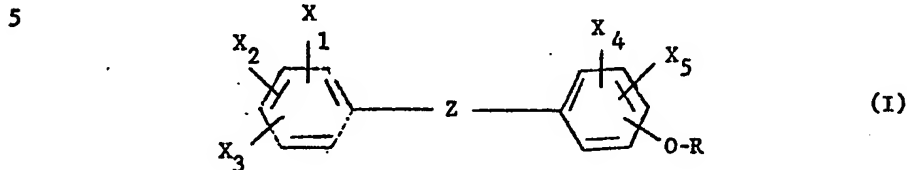
TABLEAU VII (suite 1)

Exemple	N° de code	Survie (a)
100	411	++
101	555	+
102	551	+++
103	550	++
104	549	++
108	541	+
109	561	++
110	562	++
111	563	++
112	564	++
113	565	+++
114	566	++
116	568	+
117	570	++
118	573	++
119	574	+++
120	575	+++
121	576	+
122	583	+
123	589	++
124	590	+
125	591	+
126	602	+
127	605	++
128	618	++
130	620	++
131	621	++

REVENDEICATIONS

1. Composé nouveau appartenant à la famille des benzoyl- et α -hydroxybenzyl-phényl-osides, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

(i) les composés répondant à la formule générale

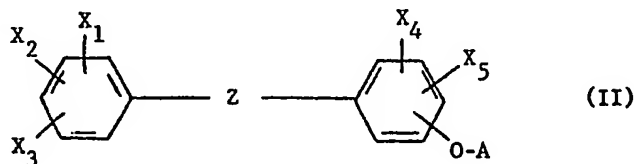


dans laquelle :

- 10 - Z représente $>CO$ ou $>CHOH$;
 - X_2 , X_3 , X_4 et X_5 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe nitro, un groupe cyano, un groupe thiocyno, un groupe isothiocyano, un groupe $NR'R''$ (où R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4);
 - X_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkyle en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe nitro, un groupe cyano, un groupe thiocyno, un groupe isothiocyano, un groupe $NR'R''$ (où R' et R'' , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4), un groupe $-NH-CS-O-CH_3$ ou un groupe $-O-C(CH_3)_2CO_2-R'''$ (où R''' est un groupe alkyle en C_1-C_4 et, de préférence, un groupe isopropyle);
 - R représente un radical ose éventuellement substitué; et
 30 (ii) leurs diastéréoisomères quand Z est $CHOH$.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les fonctions hydroxyle et amine du groupe R sont susceptibles d'être acylées (notamment par $COCH_3$), alkylées (notamment par CH_3 ou $CH_2C_6H_5$) ou sulfatées (notamment par SO_3NH_4 , SO_3Na ou SO_3K).

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 , identiques ou différents, représentent chacun H, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 , NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NCS, X_1 représentant également en position para, par rapport au groupe Z, un groupe $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ou un groupe $-\text{NH}-\text{CS}-\text{OCH}_3$ quand $X_2 = X_3 = X_4 = X_5 = \text{H}$; et R représente un radical ose tel que β -D-glucosyle, β -D-xylosyle, β -D-galactosyle, α -L-rhamnosyle, β -D-glucosaminyle, l'atome d'hydrogène des groupes OH du radical ose pouvant être, le cas échéant, remplacé par un reste COCH_3 , CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, SO_3NH_4 , SO_3Na , SO_3K , et la fonction amine du radical ose pouvant être substituée par un groupe COCH_3 .
4. [4-(4-Nitrobenzoyl)-phényl]-2,3,4-tri-(O-acétyl)- β -D-xylopyranoside.
5. [4-(4-Nitrobenzoyl)-phényl]- β -D-xylopyranoside.
- 15 6. [3-(4-Trifluorométhylbenzoyl)-phényl]- β -D-xylopyranoside.
7. [4-(4-Chlorobenzoyl)-phényl]-3,4,6-tri-(ammonium-sulfate)-2-N-acétyl- β -D-glucosaminide.
8. [4-(4-Nitrobenzoyl)-phényl]-2-N-acétyl- β -D-glucosaminide.
- 20 9. [4-(4-Nitro- α -hydroxybenzyl)-phényl]- β -D-xylopyranoside et ses diastéréoisomères.
10. [4-(4-Nitro- α -hydroxybenzyl)-phényl]-2,3,4-tri-(O-acétyl)- β -D-xylopyranoside.
- 25 11. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.
12. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel Z est CO ou CHOH, caractérisé en ce que :
- 30 (i) on fait réagir un dérivé de phényl-phénol de formule:



(où Z, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 sont définis comme indiqué ci-dessus, et

A représente H ou, de préférence, Na, K) avec un dérivé ose choisi parmi l'ensemble constitué par les halogénoacyloses et les acyloses, dans un solvant inerte, à raison de 1 mole de (II) pour 1,1 à 1,2 mole de dérivé ose; et

- 5 (ii) si nécessaire, on procède à une réaction de désacylation.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on fait réagir au stade (i) 1 mole de dérivé de phényl-phénol (II) (où A est Na ou K) avec 1,1 à 1,2 mole d'un halogénoacylose de
10 formule

Hal-Ro

(III)

(où Hal est un atome d'halogène F, Cl, Br, I, de préférence Cl ou Br pour avoir un rendement optimal, et Ro représente un reste ose R acylé) dans un solvant inerte choisi parmi les solvants polaires
15 ou apolaires (notamment tels que les diméthylformamide, dioxanne, tétrahydrofuranne, méthanol, éthanol, acétonitrile, nitrométhane, diméthylsulfoxyde et leurs mélanges entre eux ou avec les halogénoalcanes, en particulier les mélanges DMF-CH₂Cl₂, DMF-CHCl₃, DMF-ClCH₂CH₂Cl).

20 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la réaction de (II) avec (III) est effectuée à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du milieu réactionnel, pendant 10 à 40 minutes.

15. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que
25 la réaction de désacylation du stade (ii) est effectuée par chauffage à reflux du dérivé acylé dans un alcool inférieur en C₁-C₄ en présence d'un alcoolate métallique, l'alcool inférieur préféré étant le méthanol, et l'alcoolate métallique préféré étant le méthylate de magnésium ou le méthylate de sodium.

30 16. Procédé de préparation d'un dérivé de formule I où Z est CHOH, à partir d'un composé de formule I où Z est CO, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on soumet le dérivé de formule I où Z est CO à une réaction de réduction dans un solvant inerte, au moyen d'un agent réducteur notamment choisi parmi LiAlH₄ et KBH₄,
35 à une température comprise entre 0°C et 50°C.

17. Procédé pour la résolution d'un mélange de diastéréoisomères de formule I où Z est CHOH par recristallisation fractionnée, ledit procédé étant caractérisé en ce que a) on dissout le mélange des diastéréoisomères dans le mélange méthanol-eau (1:1) v/v et procède
5 à des recristallisations successives jusqu'à pouvoir rotatoire constant, pour recueillir le diastéréoisomère dextrogyre, puis b) on reprend les filtrats des recristallisations du stade a) dans le mélange méthanol-eau (1:2) v/v et procède à des recristallisations successives jusqu'à pouvoir rotatoire constant, pour recueillir le
10 diastéréoisomère lévogyre.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0051023

Numéro de la demande

EP 81 40 1654

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
Y	FR - A - 2 141 532 (ANVAR) * Page 1, lignes 1-3, dérivé III *	1, 11	C 07 H 15/20 A 61 K 31/70
Y	FR - A - 2 375 248 (BAYER) * Page 47, exemple 2; pages 62, 63, page 66, lignes 8-14 *	1, 11	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 13, 2 avril 1973, page 7, abrégé 79547a Columbus, Ohio, US L.W. BROWN et al.: "In vitro and in vivo hydrolysis of 4-benzoyl-phenyl N-methylcarbamate" & J. Pharm. Sci. 1973, 62 (1), 145-6 * Abrégé en entier *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3) C 07 H 15/00 A 61 K 3/00
Y	ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, vol. 21, no. 6, (1971) Editeur Cantor K.G. Aulendorf/Württ, DE A.M. DE ROOS et al.: "Investigation into the stability of the ether bond in a series of benzhydryl ethers", pages 818-820 * Page 820, colonne de gauche, ligne 8 *	1	CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			&: membre de la même famille, document correspondant
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 11-02-1982	Examineur VERHULST